

Síndrome de Saethre-Chotzen con queratocono: informe de dos casos

JEREMÍAS GALLETI, MARÍA ANGÉLICA MOUSSALLI, JAVIER CASIRAGHI

Resumen

OBJETIVO: Comunicar la presentación conjunta de síndrome de Saethre-Chotzen y queratocono en dos pacientes relacionados.

CASOS CLÍNICOS: Dos hermanos con síndrome de Saethre-Chotzen y patrón ectásico corneal compatible con queratocono seguidos durante años en nuestra División Oftalmología.

CONCLUSIONES: Si bien la asociación entre ambas patologías ha sido reportada pero no fehacientemente documentada, la revisión bibliográfica permite postular una hipótesis que podría explicarla basada en la fisiopatología del queratocono y la genética del síndrome de Saethre-Chotzen.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Saethre-Chotzen, acrocefalosindactilia, queratocono, ectasia corneal, glaucoma

Saethre-Chotzen syndrome and keratoconus: a report of two cases

ABSTRACT

PURPOSE: To report the joint presentation of Saethre-Chotzen syndrome and keratoconus in two siblings.

REPORT OF CASES: Two Saethre-Chotzen-affected siblings bearing an ectatic corneal pattern compatible with keratoconus who were followed for years at our Ophthalmology Division.

CONCLUSION: Although the association between these two clinical entities has been mentioned but not fully documented, there is enough information in the medical literature to postulate a hypothesis that could explain it based on the current understanding of keratoconus pathophysiology and the genetics of Saethre-Chotzen syndrome.

KEYWORDS: Saethre-Chotzen syndrome, acrocephalosyndactyly, keratoconus, corneal ectasia, glaucoma

Casos clínicos

Caso clínico 1

Paciente de sexo masculino de 28 años derivado al Servicio de Glaucoma del Hospital de Clínicas en 2001 para evaluación por glaucoma y queratocono. A la inspección presentaba dismorfismo facial asimétrico: línea de implantación capilar frontal baja, hipertelorismo, ptosis bilateral asimétrica, proptosis bilateral, puente nasal alto, desviación de septum nasal y orejas pequeñas y redondeadas (fig. 1). Como antecedentes oculares refirió que le fue diagnosticado queratocono y que empezaron a medicarlo por glaucoma con latanoprost 0,05 mg/ml x 1 en ambos ojos (AO). Antecedentes generales: hipoacusia y refirió que su madre presenta glaucoma. Ante la pregunta específica sobre rasgos faciales familiares, manifiesta que su padre y su hermano son muy parecidos a él. Otros hallazgos detectados en la inspección incluyeron: tortícolis, escoliosis, pulgares anchos, braquidactilia, clinodactilia.

Al examen oftalmológico se constató AV mejor corregida de 20/25 (refracción: cil -3,00

x 180°) en OD y 20/30 (refracción: cil -3,50 x 160°) en OI. Mediante biomicroscopía se observó afinamiento y protrusión temporal inferior corneal compatible con queratocono en AO, leucoma central en OI e hipoplasia leve de iris en AO (figs. 2 y 3). La PIO (GAT) fue en OD 29 mmHg y 32 mmHg en OI. El espesor centrocorneal con paquímetro ultrasónico fue OD: 537 μ m y OI: 450 μ m. La gonioscopía reveló retroceso nasal inferior bilateral de la raíz del iris (iris mulde), banda del cuerpo ciliar ancha y escasa presencia de pigmento. En el fondo de ojos se observó que ambos discos ópticos presentaban excavación glaucomatosa (OD: 0.5 x 0.7 por escotadura superior, OI: 0.6 x 0.6). Se realizó perimetría computada programa G1x umbral Octopus 123, observándose defectos campimétricos en OI (OD MD 0.5 LV 4.8 OI MD 10.1 LV 12.3 sin falsos positivos ni negativos AO) y una curva diaria de PIO de 7 a 19 hs: 31/34, 30/29, 29/30, 27/27 y 28/29 mmHg OD/OI.

División de Oftalmología,
Hospital de Clínicas José de
San Martín,
Universidad de Buenos Aires,
Argentina
Correspondencia:
Casiraghi Javier,
Santa Fe 2679 1° B,
Buenos Aires
casiraghi@pccp.com.ar



Figura 1. Frente del paciente del caso 1, mostrando las anomalías faciales descritas en el texto.

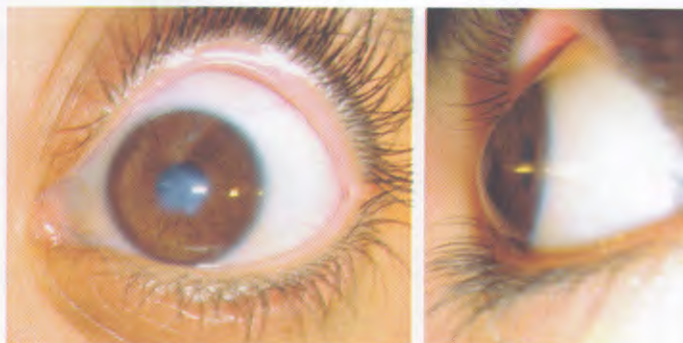


Figura 2. Frente y perfil del OI del paciente del caso 1, mostrando el leucoma central y la protrusión corneal.

Con estos hallazgos se decidió iniciar tratamiento médico de glaucoma con latanoprost cada 24 horas en ambos ojos y se repitió la curva diaria de PIO: 20/22, 18/19, 17/17, 17/28 y 21/23 mmHg OD/OI. Se agregó timolol 0.5% en una misma presentación y se repitió la curva diaria de PIO: 16/18, 14/15, 13/14, 14/14 y 14/15 mmHg OD/OI.

Se realizaron desde entonces controles cada 6 meses, manteniéndose la PIO en los valores detectados en la última curva diaria. Se realizaron mediciones de PIO con Ocular Response Analyzer (ORA), obteniéndose OD: PIO_{gat} 16.6, PIO_{corregida} 18.3, CH 9.1 y CRF 9.6 y OI: PIO_{gat} 18.8, PIO_{corregida} 19.1, CH 10.1 y CRF 11.2 mmHg. El factor de resistencia corneal (CRF), una medida indirecta de la elasticidad corneal, dio un valor reducido para el espesor centrocórnico en OD, compatible con el queratocono subyacente. Por el contrario, dio un valor significativamente aumentado en OI para el espesor centrocórnico reducido, explicable por el leucoma central que confiere una rigidez mayor al tejido estromal. Inferimos por estos resultados que los valores de PIO por GAT son cercanos a los reales y confirman nuestra indicación terapéutica y futuros controles por GAT.

Caso clínico 2

Paciente de sexo masculino de 23 años que consulta en el Servicio de Glaucoma para evaluación. Es el hermano menor del paciente del primer caso. Presentaba dismorfismo facial muy semejante y también le había sido diagnosticado queratocono pero no glaucoma (fig. 3).

Al examen oftalmológico se constató AV csmc OD: 20/25 (cil $-5,00 \times 10^\circ$) y OI: 20/40 (cil $-4,50 \times 180^\circ$). En la biomicroscopía se observó afinamiento corneal compatible con queratocono en AO y leucoma central en OI. La PIO (GAT) fue AO 10 mmHg. El espesor centrocórnico con paquímetro ultrasónico fue OD 449 μm y OI 425 μm . La gonioscopía no mostró alteraciones en el segmento anterior. En el fondo de ojos se observó que ambos discos ópticos presentaban excavación fisiológica (AO 0.4 x 0.4).

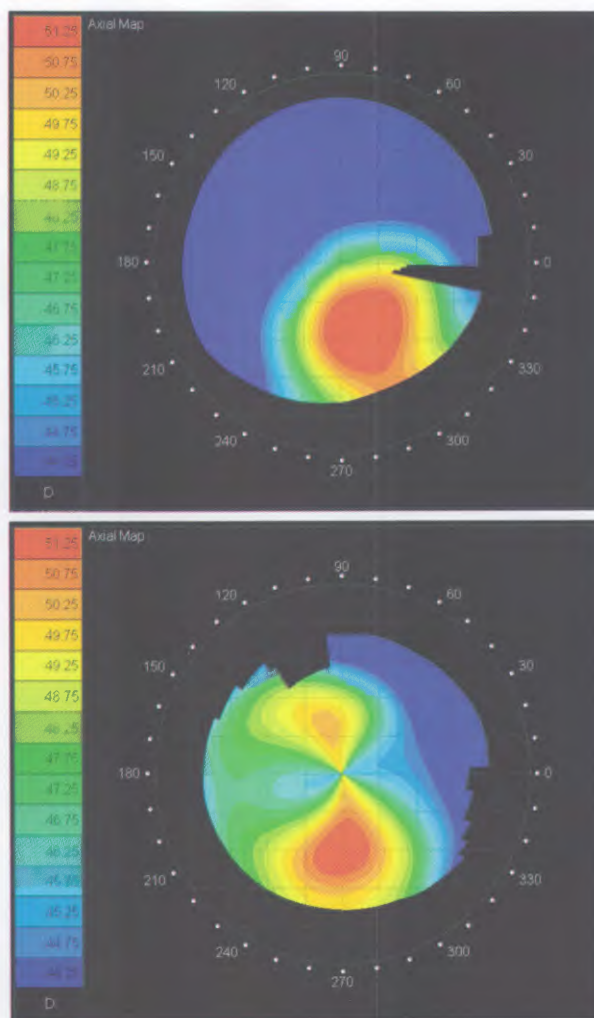


Figura 3. Mapas de curvatura axial de las superficies corneales de OD de ambos pacientes: panel superior, caso 1 y panel inferior, caso 2. No se pudieron obtener topografías corneales de OI por los leucomas presentes en ambos casos.

Se realizó medición de PIO con ORA, obteniéndose OD PIO_{gat} 10.4, PIO_{corregida} 15.7, CH 6.6 y CRF 5.6, OI PIO_{gat} 10.5, PIO_{corregida} 14.4, CH 7.9 y CRF 6.8. En este caso y al igual que el anterior, el leucoma central en

OI podría explicar el aumento en CH y CRF (viscosidad y elasticidad) con respecto del otro ojo a pesar de tener un espesor centrocórnico menor. Dados los valores obtenidos de PIO por GAT y ORA se decidió la observación periódica y control por GAT.

Discusión

Los primeros reportes de síndrome de Saethre-Chotzen (SSC) fueron realizados en forma independiente por Saethre y Chotzen en 1931 y 1932, respectivamente¹, y es una de las tres formas actualmente aceptadas de acrocefalosindactilia (corresponde a acrocefalosindactilia tipo III u OMIM #101400). Tiene una prevalencia que oscila entre 1:25.000 y 1:50.000 y se caracteriza por penetración completa y expresividad variable². Hay informes de familias con un modelo de herencia autosómico dominante y también casos esporádicos.

El fenotipo de este síndrome se caracteriza por alteraciones craneales, rasgos faciales característicos y anomalías en los miembros. La osificación prematura de las suturas del cráneo, predominantemente la sutura coronal³, determina una configuración braquicefálica (literalmente, "cabeza aplanada"). Entre las características faciales, las más llamativas son la asimetría facial y la ptosis palpebral. La primera se observa hasta en el 52% de los casos⁴ y es más marcada cuando solamente hay sinostosis unilateral de la sutura coronal, si bien es también evidente en los casos de sinostosis bilateral. La ptosis palpebral resulta de la función defectuosa o agenesia del músculo elevador. Otras anomalías oculares incluyen hipertelorismo, pliegue epicantal y blefarofimosis⁵. Las orejas típicamente tienen implantación baja y están rotadas y el puente nasal es ancho y bajo. La línea de implantación capilar frontal es baja y se observa también hipoplasia maxilar. Entre las anomalías de los miembros se observan braquidactilia, sindactilia cutánea parcial y alteraciones del quinto dedo de la mano y primer dedo del pie. Cabe aclarar que las alteraciones en las manos y los pies no traen consecuencias funcionales a estos pacientes.

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases genéticas de las acrocefalosindactilias desde las descripciones iniciales basadas únicamente en criterios clínicos. Actualmente se denomina SSC a aquél que resulta de mutaciones en el gen *twist*, localizado en el cromosoma 7p21⁶. Este gen codifica para un factor de transcripción básico hélice-núcleo-hélice, y las más de 80 mutaciones determinan insuficiencia haploide⁷, explicando el modo de herencia. Por otro lado, existe otro genotipo comúnmente hallado en los casos de craniosinostosis que anteriormente se clasificaban como SSC, denominado síndrome de Muenke. Las mutaciones se hallan en el gen *fgfr3*, que codifica para el receptor de factor de crecimiento fibroblástico 3 y resultan en una proteína anormal con ganancia de función⁸. Ambos

genes están involucrados en una misma vía de regulación del desarrollo craneofacial y de los miembros⁹, explicando la superposición sindrómica observada en la clínica.

Las alteraciones oftalmológicas en las acrocefalosindactilias fueron ya registradas en los reportes originales pero las recientes series más grandes de casos no incluyen descripciones detalladas del fenotipo ocular, probablemente debido a que no fueron realizadas por oftalmólogos^{3, 10}. Un estudio de Jadico y colaboradores enfocado en los hallazgos oftalmológicos de 21 pacientes⁵, encontró ambliopía, definida como AVMC en el peor ojo de 20/40 o menos o una diferencia de 2 o más líneas entre ambos ojos, en el 43% de los casos. Al discriminarlos genéticamente halló que la mayoría de los pacientes ambliopes padecía SSC y no Muenke, si bien ambos estaban igualmente representados. Este resultado resalta por un lado el impacto pronóstico que tiene la genotipificación de los casos de acrocefalosindactilias, y por otro, la importancia del control oftalmológico agresivo en el SSC, que no debe quedar relegado a un segundo plano por las intervenciones craneales. Jadico observó estrabismo, ptosis palpebral y obstrucción de conducto nasolacrimal en la mayoría de los pacientes y su trabajo realiza una muy buena descripción de estos hallazgos. Sin embargo, no refiere queratocono en ninguno de sus pacientes y sus errores refractivos correspondían a astigmatismos hipermetrópicos, mixtos o miopía simple.

La presencia de queratocono en las acrocefalosindactilias ha sido reportada anteriormente pero no hemos encontrado casos clínicos publicados que documenten fehacientemente esta asociación. Si bien los dos casos aquí presentados no alcanzan para establecer una asociación definitiva, resulta interesante ahondar en los mecanismos moleculares que podrían explicarla. Hay estudios publicados sobre el rol de TWIST en la osificación de los huesos craneales¹¹ y en la interacción epitelial-mesenquimal que lleva al desarrollo de los miembros¹², pero hasta donde sabemos no se ha explorado el rol de este factor de transcripción en la función corneal. El trabajo de Yousfi y colaboradores¹³ mostró mayor nivel de apoptosis en osteoblastos y osteocitos en hueso de pacientes con SSC en comparación con hueso de controles sanos y una mayor tendencia a la apoptosis en cultivo de osteoblastos con las mutaciones en *twist* normalmente encontradas en los casos de SSC. También encontraron mayor expresión constitutiva de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en los osteoblastos mutados y la apoptosis *in vitro* de estas células pudo ser revertida a los niveles de los osteoblastos control al bloquear TNF α soluble o su receptor TNFR1 mediante anticuerpos monoclonales. Cabe aclarar que TNF α es una citoquina producida en condiciones inflamatorias y un mediador de apoptosis bien caracterizado en muchos tipos celulares. Puede concluirse entonces que la haploinsuficiencia *twist* aumenta la

apoptosis osteoblástica, en parte por el aumento de señalización a través de TNFR1.

Por otro lado, Connerney y colaboradores mostraron que la haploinsuficiencia *twist* en ratones produce un aumento de señalización en osteoblastos a través de FGF¹⁴, explicando la similitud fenotípica entre las mutaciones en *twist* que producen insuficiencia haploide en el SSC y las mutaciones en la familia de *fgfr* que conducen a ganancia de función por activación constitutiva, como en los síndromes de Crouzon, Apert y Muenke¹⁵. Estas últimas se localizan río abajo en la cadena de señalización FGF-FGFR y todas conducen a apoptosis osteoblástica. Este fenómeno es mediado en parte por el aumento de producción de interleuquinas 1 α y 1 β (IL1 α e IL1 β), citoquinas inflamatorias clásicas y al mismo tiempo mediadores caracterizados de apoptosis en osteoblastos¹⁵.

Hay que remarcar que si bien ninguna de las observaciones antes mencionadas se ha realizado sobre tejido corneal, los queratocitos comparten muchas características con los fibroblastos del tejido conectivo y los osteoblastos del hueso. Expresan una variante por empalme alternativo de FGFR2 denominada receptor de factor de crecimiento de queratinocitos (KGFR) y responden a TNF α y IL1 con inducción de apoptosis¹⁶⁻¹⁷. Por otro lado, el queratocono se caracteriza por menor densidad de queratocitos resultante de una mayor tasa de apoptosis en comparación a córneas sanas o con distrofias¹⁸⁻¹⁹. También la noción de ectasia no inflamatoria está siendo desafiada por hallazgos de un microambiente inflamatorio rico en TNF α y IL1 en el film lagrimal de los pacientes con queratocono²⁰ y el rol de las metaloproteinasas, enzimas proteolíticas inducidas por estímulos inflamatorios, en el afinamiento corneal²¹.

Contemplando todos estos datos en conjunto y basándonos en hallazgos similares ya comprobados en el tejido óseo cabe suponer que los queratocitos de los pacientes con SSC y otras acrocefalosindactilias podrían tener una predisposición aumentada a la apoptosis. Siendo entonces la mayor tasa de apoptosis de queratocitos una de las causas presuntas del afinamiento corneal (hasta donde sabemos, todavía no hay modelos animales con más apoptosis estromal que reproduzcan el patrón ectásico del queratocono), proponemos como hipótesis que las alteraciones genéticas del SSC y otras acrocefalosindactilias podrían conducir a una mayor tasa de apoptosis de queratocitos y explicar así la observación de queratocono en este caso de SSC y los reportes previos en la literatura. No podemos dejar de admitir que se trata de demasiadas suposiciones que necesitan ser confirmadas o refutadas por experimentos de laboratorio (algunos ya en progreso) y observación clínica rigurosa, pero podría conducir a una mayor comprensión de la fisiopatología de las ectasias corneales.

Referencias

1. Reardon W, Winter RM. Saethre-Chotzen syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 393-6.
2. de Heer IM, Inge M, de Klein A, et al. Clinical and genetic analysis of patients with Saethre-Chotzen syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 1894-902.
3. Paznekas WA, Cunningham ML, Howard TD et al. Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1370-80.
4. Pantke OA, Cohen MM, Witkop CJ, et al. The Saethre-Chotzen syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11: 190-225.
5. Jadico SK, Huebner A, McDonald-McGinn DM, et al. Ocular phenotype correlations in patients with TWIST versus FGFR3 genetic mutations. *J Aapos* 2006; 10: 435-44.
6. El Ghouzzi VE, Merrer ML, Perrin-Schmitt F, et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 42-6.
7. de Heer IM, Hoogeboom J, Vermeij-Keers C, et al. Postnatal onset of craniosynostosis in a case of Saethre-Chotzen syndrome. *J Craniofac Surg* 2004; 15: 1048-52.
8. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 555-64.
9. Funato N, Ohtani K, Ohyama K, et al. Common regulation of growth arrest and differentiation of osteoblasts by helix-loop-helix factors. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 7416-28.
10. Chun K, Teebi AS, Jung JH, et al. Genetic analysis of patients with the Saethre-Chotzen phenotype. *Am J Med Genet* 2002; 110: 136-43.
11. Johnson D, Iseki S, Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Expression patterns of Twist and Fgfr1, -2 and -3 in the developing mouse coronal suture suggest a key role for twist in suture initiation and biogenesis. *Mech Dev* 2000; 91: 341-5.
12. Zuniga A, Quillet R, Perrin-Schmitt F, Zeller R. Mouse Twist is required for fibroblast growth factor-mediated epithelial-mesenchymal signalling and cell survival during limb morphogenesis. *Mech Dev* 2002; 114: 51-9.
13. Yousfi M, Lasmoles F, El Ghouzzi V, Marie PJ. Twist haploinsufficiency in Saethre-Chotzen syndrome induces calvarial osteoblast apoptosis due to increased TNF α expression and caspase-2 activation. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 359-69.
14. Connerney J, Andreeva V, Leshem Y et al. Twist1 homodimers enhance FGF responsiveness of the cranial sutures and promote suture closure. *Dev Biol* 2008; 318: 323-34.
15. Lemonnier J, Hay E, Delannoy P, et al. Increased osteoblast apoptosis in apert craniosynostosis: role of pro-

tein kinase C and interleukin-1. *Am J Pathol* 2001; 158: 1833-42.

16. Mohan RR, Mohan RR, Kim WJ, Wilson SE. Modulation of TNF-alpha-induced apoptosis in corneal fibroblasts by transcription factor NF-kappaB. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1327-36.

17. Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 293-309.

18. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, et al. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 689-695.

19. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 1999; 69: 475-81.

20. Lema I, Sobrino T, Duran JA, et al. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 820-4.

21. Kenney CM, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2003; 26: 139-46.